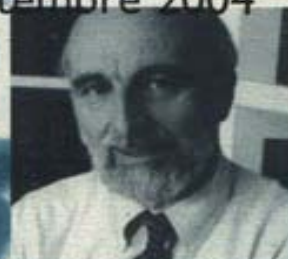
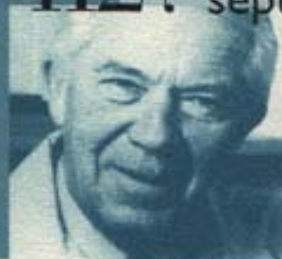


La lettre de l'ICP



Lettre trimestrielle
éditée par ICP
Institut de Pathologie
cellulaire
Christian de Duve

n°27 septembre 2004



Il y a 30 ans, Christian de Duve recevait le Prix Nobel de Médecine A Stockholm, le 10 octobre 1974, le collège des Professeurs de l'Institut "Karolinska", constituant le jury du Prix Nobel de Médecine, désignait comme lauréats les Professeurs Albert Claude de l'ULB, Christian de Duve, de l'UCL et de la Rockefeller University, et George Palade, de la Yale University School of Medicine, pour "leurs découvertes sur l'organisation structurale et fonctionnelle de la cellule". C'est grâce à ces trois chercheurs dont les travaux ont exploité les ressources nouvelles de la microscopie électronique et de la centrifugation fractionnée qu'il a été possible d'acquérir une connaissance précise de la structure et de l'organisation des cellules.

Albert Claude, qui a travaillé à l'Institut Rockefeller dans les années 30 et 40, a joué un rôle prépondérant dans l'adaptation du microscope électronique à l'examen des structures subcellulaires et dans la mise au point du premier schéma de centrifugation fractionnée. Prenant le relais, George Palade a amélioré l'approche ultra-microscopique de l'exploration de la cellule et a découvert, entre autres, le ribosome, ce petit organe universel qui édifie nos protéines en déchiffrant l'information génétique. Enfin, Christian de Duve et l'équipe de Louvain ont fait du fractionnement subcellulaire un précieux outil analytique, capable de définir les fonctions propres à chaque organe de la cellule. Ces travaux ont abouti notamment à la découverte des lysosomes et des peroxyosomes.

Huit jours après l'annonce de ce Prix Nobel, l'UCL ouvrait pour la première

fois l'année académique sur le nouveau site de Woluwé-St-Lambert. Ce fut l'occasion de fêter l'attribution du Prix Nobel de Médecine à Christian de Duve qui avait décidé depuis quelque temps déjà de créer l'Institut de Pathologie cellulaire. Conçu fin des années soixante, équipé au cours des années qui suivirent, inauguré officiellement en 1975, l'ICP poursuit aujourd'hui le double but qui lui fut assigné dès l'origine: contribuer au progrès des connaissances et des moyens en biologie et exploiter ces progrès au profit de la santé.

HENRI BEAUFAY,
Administrateur

Dans ce numéro:

Il y a 30 ans, les premiers laboratoires de l'ICP entraient en fonction sur le site de Woluwé-Saint-Lambert: Bilan de 30 années de recherche à l'ICP

Comité de Direction

Le nouveau Comité de Direction est entré en fonction le 15 septembre 2004. Il se compose du Prof. Emile Van Schaftingen, Directeur de l'ICP, et des Prof. Benoît Van den Eynde et Miikka Vikkula.

edito

Du côté de la recherche à l'ICP

Bilan de 30 années de recherche à l'ICP

Pourquoi l'ICP ?

Ce n'est qu'après la deuxième Guerre mondiale que l'exploration de la cellule débute véritablement. La microscopie électronique, le fractionnement cellulaire, le marquage des molécules par isotopes, leur séparation par chromatographie ou électrophorèse, leur identification et leur repérage par des anticorps, le déchiffrement du code génétique, le découpage des gènes par les enzymes de restriction, le clonage et l'amplification des fragments génomiques, le traitement des images par ordinateur, la prévision des structures moléculaires par les logiciels informatiques et bien d'autres techniques ont permis de découvrir les multiples fonctions des divers éléments de la cellule. Cette révolution biologique n'a pas seulement éclairé les aspects les plus fondamentaux de la vie. Elle a transformé profondément les perspectives de la médecine contemporaine. Ces considérations ont inspiré la création de l'ICP, institut voué de manière indissociable au progrès des connaissances fondamentales et à l'exploitation de ces connaissances en médecine humaine. Avec ses 250 chercheurs et techniciens et ses 8000 m² de laboratoires, l'ICP base sa réussite sur la collaboration interdisciplinaire et sa masse critique.

Qu'a-t-on découvert à l'ICP?

Depuis sa création en 1974, l'ICP a pu s'enorgueillir d'un large éventail de découvertes dans divers domaines. En voici un aperçu.

Maladies génétiques

1974 - Dans la foulée de la découverte des lysosomes, Henri-Géry Hers a pu élucider les bases biochimiques des thésaurismoses (maladies d'accumulation) d'origine lysosomiale. Il a, par cette découverte, contribué au progrès de la biologie, de la pathologie, du diagnostic prénatal et de la thérapie de ces affections congénitales.



1984 - En collaboration avec Jaak Jaeken (KUL), Georges Van den Berghe découvre la déficience en adénylosuccinase. Cette erreur innée du métabolisme est la première à avoir été décrite chez l'homme sur la voie de biosynthèse des purines. Elle provoque une arriération mentale, souvent accompagnée d'anomalies du comportement de type autistique. Plusieurs autres maladies métaboliques ont été élucidées par la suite à l'ICP.

1997 - En étudiant des familles qui présentent des malformations veineuses héréditaires, Miikka Vikkula identifie pour la première fois un gène qui, lorsqu'il est muté, peut donner lieu à ce type de malformations. Le groupe de Miikka Vikkula identifiera ensuite plusieurs autres gènes codant des facteurs angiogéniques impliqués dans les malformations vasculaires.

Métabolisme et expression des gènes

1980 - Emile Van Schaftingen, Louis Hue et Henri-Géry Hers découvrent le fructose 2,6-bisphosphate. Cette molécule, présente dans tous les tissus, est le stimulateur le plus puissant de la glycolyse. Elle joue un rôle essentiel dans l'augmentation anormale de la glycolyse dans les cellules cancéreuses.

1988 - En s'intéressant à la glucokinase, Emile Van Schaftingen et son équipe ont découvert une protéine qui diminue l'activité de cette enzyme. La glucokinase

.....

.....

permet à notre organisme de prévenir un taux excessif de glucose dans le sang.

1989 – Guy Rousseau et ses collaborateurs établissent la séquence et identifient les éléments régulateurs du gène codant l'enzyme qui, selon les circonstances, synthétise ou dégrade le fructose 2,6-bisphosphate. Ils montrent comment le contrôle de ce gène est perturbé par certains virus cancérogènes et par des promoteurs de tumeurs.

1990 – L'étude des mécanismes responsables de la stimulation de la synthèse du glycogène par certains acides aminés dans le foie a conduit l'équipe de Louis Hue à considérer le volume cellulaire comme étant un élément régulateur du métabolisme hépatique.

1996 – Frédéric Lemaigre et Guy Rousseau découvrent un facteur qui contrôle l'expression des gènes dans certains tissus. Ce facteur, qu'ils appellent Hepatocyte Nuclear Factor-6 (HNF-6), intervient dans le développement du foie et du pancréas, et son inactivation chez la souris provoque le diabète. HNF-6 est le prototype d'une nouvelle famille de protéines, conservées au cours de l'évolution, qui contrôlent notamment la différenciation cellulaire.

2000 – L'équipe d'Emile Van Schaftingen découvre la fructosamine 3-kinase, une enzyme qui, chez les diabétiques, répare les dégâts occasionnés aux protéines par le glucose.

2000 – Mark Rider, Louis Hue et leurs collaborateurs ont mis en évidence l'importance d'une protéine-kinase dans l'adaptation du muscle cardiaque à l'ischémie.

Dégradation du cartilage et biologie cellulaire

1974 – Henri Beaufay et Alain Amar-Costesec démontrent que, contrairement aux idées de l'époque, chaque composant de l'appareil de sécrétion de la cellule (reticulum endoplasmique, complexe de Golgi, membrane plasmique) dispose d'un équipement enzymatique différent. Chacun assume donc des fonctions particulières dans l'édification des protéines sécrétées. Ils préciseront ultérieurement ces fonctions et, avec Danièle Godelaine, ils montreront le rôle primordial d'un nucléo-

tide (GTP) dans la fusion membranaire.

1976 – Gilbert Vaes, Yves Eeckhout et leurs collaborateurs découvrent la première enzyme qui joue un rôle prépondérant dans la destruction du cartilage articulaire au cours des maladies rhumatismales. Ils identifient ensuite les premières enzymes lysosomiales responsables de la destruction de la trame organique de l'os au cours du processus de résorption osseuse.

1984 – Pierre Baudhuin, Pierre Courtoy et leurs collaborateurs isolent les premières préparations purifiées d'endosomes et démontrent leur fonction de plate-forme de tri intracellulaire. Ils évaluent ensuite la contribution de l'endocytose à plusieurs processus physiologiques et pathologiques.

1992 – Yves Eeckhout, Pierre Courtoy et Etienne Marbaix décrivent le rôle des métalloprotéinases matricielles dans la dégradation de la matrice extracellulaire de l'endomètre et montrent que leur dérèglement est associé aux saignements pathologiques de la femme.

Immunologie et cytokines

1978 – Jean-Pierre Vaerman et ses collaborateurs découvrent que le foie du rat contribue de manière capitale à la défense immunitaire du tube digestif, grâce à une pompe à immunoglobulines A (IgA). Les cellules du foie captent avidement les IgA circulantes et les transportent vers la bile où elles apportent 90% des IgA sécrétées de l'intestin.

1979 – Faisant suite à ses travaux sur les complexes antigènes-anticorps, Pierre Masson fait traiter au moyen d'immunoglobulines humaines différents cas de maladies auto-immunitaires, dont la thrombopénie idiopathique, caractérisée par la destruction immunitaire des plaquettes sanguines.

1985 – Jacques Van Snick et son équipe co-découvrent une cytokine, l'interleukine-6 (IL6), facteur intervenant dans la régulation de la réponse immunitaire et des réactions inflammatoires.

1992 – Jean-Christophe Renauld et son équipe ont été les premiers à décrire une protéine qui sera baptisée ensuite Interleukine-9 (IL9). Ils découvrent petit à petit le rôle de cette cytokine sur divers

.....

...
types de cellules. Plus tard, ils constateront que sa production excessive intervient dans le développement de l'asthme.

2000 – Avant de rejoindre l'ICP en 2000, Stefan Constantinescu a étudié le récepteur d'une cytokine, l'érythropoïétine ou Epo, et a découvert que les protéines JAK fonctionnent comme des chaperons qui aident les récepteurs de cytokines à rejoindre la surface cellulaire. En 2003, son groupe a défini l'interface de ces récepteurs et a découvert que leur rôle varie en fonction de leur orientation dimérique à la surface cellulaire.

Traitement du cancer

1987 – Thierry Boon et ses collaborateurs isolent les premiers gènes responsables de la synthèse des antigènes de rejet présents à la surface des cellules tumorales. Cette découverte mènera plus tard aux premiers essais cliniques de vaccinations anticancéreuses.

1998 – Les résultats des premières vaccinations contre le cancer chez des patients atteints de mélanomes montrent que sur 25 patients vaccinés, 7 patients ont montré une régression significative de leurs tumeurs, dont 3 avec rémission complète. Il y a de fortes chances pour que ces régressions soient dues aux vaccinations, car les régressions spontanées en cas de mélanomes avec métastases n'apparaissent que dans 0,4% des cas.

2000 – Pierre Coulie et ses collaborateurs montrent que la réponse immunitaire contre ces vaccins est minime, mais que la vaccination réactive une réponse immunitaire antitumorale préalablement inefficace.

2001- Françoise Bontemps et Eric Van den Neste réussissent à améliorer le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en associant un analogue de synthèse de l'adénosine, la CdA, à des agents alkylants. Ils proposent d'établir un chimiogramme adapté à chaque patient, en testant une série d'agents couramment utilisés dans le traitement de la LLC, seuls et en association, sur les cellules leucémiques prélevées aux malades et cultivées en laboratoire.

2002 – Benoît Van den Eynde et ses collaborateurs mettent en évidence un nouveau mécanisme de résistance immunitaire des cellules tumorales basé sur l'expression, par les cellules cancéreuses, d'une enzyme appelée indoléamine dioxygénase (IDO). L'IDO dégrade

très rapidement le tryptophane, un acide aminé essentiel, et est exprimée dans la majorité des tumeurs humaines. Cette expression permet aux cellules cancéreuses d'échapper à un rejet immunitaire. L'intérêt pratique de cette observation réside dans le fait qu'il existe un inhibiteur de l'IDO qui pourrait s'utiliser pour déjouer ce mécanisme de résistance.

Bactéries, virus et parasites

1986 – Après avoir cristallisé pour la première fois une protéine de *Trypanosoma brucei*, agent responsable de la maladie du sommeil, Fred Opperdoes et ses collaborateurs en résolvent la structure tridimensionnelle. La même équipe purifie simultanément neuf enzymes glycolytiques de ce parasite.

1994 – L'élément clé de la virulence de la bactérie *Yersinia* est décrit par Guy Cornélis et son équipe. Cette découverte constitue une piste pour la mise au point de nouveaux traitements antibactériens.

1999 – En étudiant le virus de Theiler, responsable de lésions fort semblables à celles que l'on rencontre dans la sclérose en plaques, Thomas Michiels et ses collaborateurs découvrent une petite séquence d'ARN qui joue un double rôle dans le cycle viral. Elle est impliquée dans la production d'une protéine de la capsid du virus et agit comme signal de réplication du génome viral.

2003 – Fred Opperdoes et son équipe retrouvent des enzymes du règne végétal chez le trypanosome. Plusieurs de ces enzymes n'ayant pas d'équivalents chez les mammifères, il est envisageable d'utiliser certains herbicides pour lutter contre les trypanosomes et enrayer le fléau de la maladie du sommeil.

L'ICP aujourd'hui

Grâce à ses découvertes, dont l'énumération ci-dessus est loin d'être exhaustive, l'ICP s'est forgé une solide réputation sur le plan international. De nombreux chercheurs étrangers viennent s'y spécialiser. Les collaborations que les chercheurs de l'ICP entretiennent avec des laboratoires situés aux quatre coins du monde offrent un brassage très fructueux d'informations scientifiques. C'est de ce brassage que peuvent jaillir les idées nouvelles, nécessaires au progrès de nos connaissances et de nos moyens d'action.

Erratum

Dans la Lettre n°26 du mois de juin, nous signalions que le Prof. Guy Rousseau accédait à l'éméritat. Il est remplacé par le Prof. Louis Hue à la tête de l'Unité "Hormones et Métabolisme" et par le Prof. Frédéric Lemaigre pour diriger le sous-groupe de recherche sur les facteurs de transcription au cours du développement embryonnaire.

ICP

Association internationale à But scientifique

75 Avenue Hippocrate
BP 7550
B-1200 Bruxelles
tél : 02/764 75 50
fax : 02/764 75 73
E-mail:
administration@icp.ucl.ac.be
site : www.icp.ucl.ac.be
BBL : 310-0580000-26
GB : 210-0155300-55